UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 — N° 31

LE TRAITEMENT DE LA COQUELUCHE DU NOURRISSON PAR L'AURÉOMYCINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 31 Janvier 1951

PAR

Louis-Jean-Marie-François GUÉLIN

PHARMACIEN

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

Né à Pérignac (Charente-Maritime), le 20 Août 1923

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président*

FONTAN, professeur ..... } *Juges*

SARIC, agrégé..... } *Juges*

VERGER, agrégé..... } *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1951

GUÉLIN (Louis-Jean-Marie-François)

Le Traitement de la coqueluche du nourrisson par l'auréomycine. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1951. In-8°, 41 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1950-1951. N° 31.)

GUÉLIN (Louis-Jean-Marie-François)

Le Traitement de la coqueluche du nourrisson par l'auréomycine. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1951. In-8°, 41 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1950-1951. N° 31.)

GUÉLIN (Louis-Jean-Marie-François)

Le Traitement de la coqueluche du nourrisson par l'auréomycine. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1951. In-8°, 41 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1950-1951. N° 31.)

GUÉLIN (Louis-Jean-Marie-François)

Le Traitement de la coqueluche du nourrisson par l'auréomycine. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1951. In-8°, 41 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1950-1951. N° 31.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 — N° 31

LE TRAITEMENT DE LA COQUELUCHE DU NOURRISSON PAR L'AURÉOMYCINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 31 Janvier 1951

PAR

Louis-Jean-Marie-François GUÉLIN

PHARMACIEN
LICENCIÉ ÈS SCIENCES

Né à Pérignac (Charente-Maritime), le 20 Août 1923

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président*
FONTAN, professeur ..... } *Juges*
SARIC, agrégé..... }
VERGER, agrégé..... }

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : M. DUPÉRIÉ.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ, CREYX
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	CHELLE
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

MAITRE DE CONFÉRENCES :

Physique pharmaceutique ..... M. BLANQUET.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC, DUBARRY, F.-J.TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY
Chirurgie générale	POUYANNE, LAUMONIER, CHAVANNAZ
Chimie biologique	N...
Obstétrique	MAHON, CHASTRUSSE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine operatoire	DUFOUR
Accouchements	MAHON
Puériculture	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI, COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE
Pharmacie galénique	MESNARD
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

Auxquels je dédie ce travail en témoignage de ma bien vive reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VERGER

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. SARIC

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES MALADIES DES ENFANTS

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Dont nous avons suivi pendant plusieurs mois l'enseignement avec le plus grand intérêt.

Nous le remercions très sincèrement de l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici un faible témoignage de notre admiration et de notre gratitude.

LE TRAITEMENT
DE LA COQUELUCHE DU NOURRISSON
PAR L'AURÉOMYCINE

INTRODUCTION

La coqueluche est, sans conteste, la plus longue, la plus déprimante et aussi la plus grave des maladies contagieuses communes des jeunes enfants. Il s'agit pour eux d'une affection particulièrement meurtrière; de nombreuses études statistiques l'ont confirmé.

Il y a encore peu de temps, le thérapeute ne disposait que d'un traitement symptomatique le plus souvent inefficace. D'ailleurs, la variété des médicaments proposés reflétait l'inconstance de leur action.

Depuis, des progrès considérables ont été faits dans le sens d'une thérapeutique étiologique dont les trois branches sont : la vaccino-prophylaxie, la sérothérapie et la mycothérapie.

Après un aperçu des résultats obtenus avec ces différentes thérapeutiques spécifiques de la coqueluche, nous nous proposons d'exposer :

— Les recherches expérimentales faites sur l'action de l'auréomycine vis-à-vis du bacille de Bordet-Gengou;

— Les premiers essais cliniques qui ont été tentés;

— Les résultats que nous a donnés ce médicament chez le nourrisson.

THÉRAPEUTIQUES SPÉCIFIQUES DE LA COQUELUCHE

Les études statistiques entreprises par des auteurs de nombreux pays mettent toutes en lumière deux notions importantes :

1° La coqueluche est une affection d'autant plus meurtrière que l'enfant est plus jeune (fig. 1).

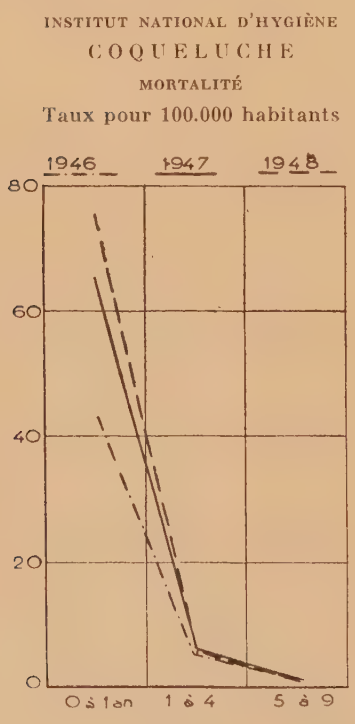

FIG. 1. N° 4642

2° La coqueluche tue beaucoup plus de nourrissons de zéro à un an que la diphtérie, le tétanos, la typhoïde, la poliomyélite, la scarlatine, la méningite cérébro-spinale et la rougeole, et quelquefois plus que toutes ces affections réunies.

Le tableau ci-après (fig. 2) permet de comparer les taux de mortalité, pour 100.000 enfants de zéro à un an, de la coqueluche et de quelques-unes des maladies infectieuses précitées.

Les principales causes de la mortalité coquelucheuse sont les complications broncho-pulmonaires auxquelles

les statistiques les plus optimistes accordaient, avant la streptomycine, 60 % des cas de mort, les complications nerveuses et les quintes asphyxiantes.

INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

MORTALITÉ INFANTILE

(ENFANTS DE 0 A 1 AN)

Taux pour 100.000 habitants.

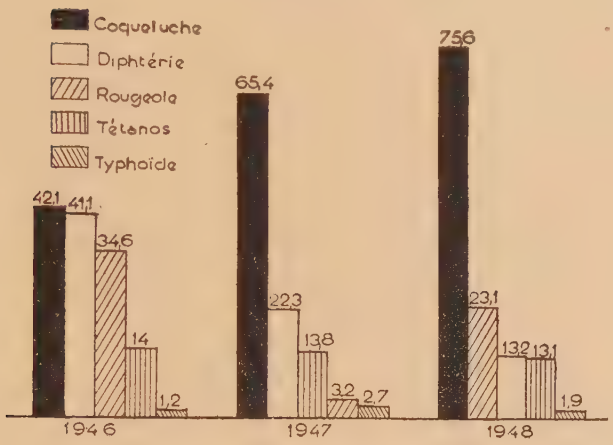

FIG. 2. N° 4643

Le danger redoutable que constitue la coqueluche pour le nourrisson incita les équipes de recherches à s'attaquer, par des thérapeutiques spécifiques, malgré d'énormes difficultés, à la cause de l'affection : le bacille de BORDET-GENGOU.

LA VACCINO-PROPHYLAXIE

La vaccino-prophylaxie a donné de grands espoirs, mais l'âge optimum de la vaccination serait le deuxième semestre de la vie (six-huit mois). En effet, l'aptitude à l'acquisition d'une immunité active est réduite chez le tout jeune enfant. Certains auteurs préconisent une vaccination très précoce, avant trois mois, par des vaccins comportant une substance adjuvante de l'immunité, mais ne sont pas suivis par tous. De toutes façons, l'immunité demande plusieurs mois pour

se produire; d'autre part, les heureux effets de la vaccination n'en restent pas moins partiels.

La sérothérapie

La sérothérapie préventive peut être réalisée de façon efficace par le sérum humain hyper-immunisé, mais l'immunité n'a qu'une durée limitée (un mois).

Le même sérum, à titre curatif, permet d'obtenir de 50 à 80 % de bons résultats, faut-il encore qu'il soit administré très précocement. Les échecs se produisent en particulier en cas d'encéphalite ou de broncho-pneumonie associées.

La mycothérapie

Les antibiotiques, qui se montrent actifs vis-à-vis du bacille de Bordet-Gengou, apportent à l'arc du thérapeute une corde d'autant plus précieuse que les thérapeutiques précédentes comportent des lacunes et des échecs.

Avant d'aborder l'étude de l'auréomycine, voici, brièvement résumés, les résultats déjà obtenus par les autres antibiotiques.

La streptomycine. — La streptomycine donna en clinique humaine des résultats moins favorables que ne le laissaient prévoir les données bactériologiques ou expérimentales. Dans les coqueluches non compliquées, les effets sont surtout intéressants chez le nourrisson présentant des formes avec quintes asphyxiantes. Si les résultats de Lust, de Gordon et Almaden semblent favorables (diminution rapide du nombre des quintes, baisse considérable de la léthalité), de même que ceux de Sédaillan et de Mouriquand, d'autres auteurs sont moins optimistes, surtout à l'étranger (Schwabacher et Wilkinson).

En ce qui concerne les coqueluches avec complications pulmonaires, la plupart des auteurs rapportent avoir obtenu des améliorations et des guérisons, mais les résultats sont inconstants. Les épisodes congestifs aigus, non broncho-pneumoniques, réagissent bien à l'antibiotique; les broncho-

pneumonies, si redoutables, sont plus difficiles à dominer. Cependant, Mlle Cumia rapporte, dans sa thèse, neuf cas de broncho-pneumonie coquelucheuse traités avec succès dans le Service de M. le Professeur Fontan.

Vis-à-vis des encéphalites, l'action de la streptomycine est irrégulière. A côté de résultats inespérés (Cathala et Bastin, Moûriquand, Ravina, Sédaillan), on note de nombreux échecs.

A la Journée Bordelaise de la Streptomycine, M. le Professeur Aubertin rapporte une statistique relative aux cas de coqueluches traités à l'Hôpital des Enfants, dans son Service, depuis quelques années. Pour les enfants âgés de zéro à deux ans, les résultats sont les suivants :

	Nombre de cas	Décès	Décès %
Enfants traités à la streptomycine....	89	17	19 %
Enfants non traités à la streptomycine.	199	32	16 %

Au total, l'action de la streptomycine, dans le traitement de la coqueluche, paraît restreinte si l'on s'en tient à ces chiffres. Mais, comme le fait remarquer M. le Professeur Aubertin, « cette statistique, qui porte sur des enfants atteints de coqueluche à des époques différentes, ne tient pas compte du facteur de gravité des épidémies. Elle n'a donc qu'une valeur relative, d'autant plus qu'elle a trait à des malades venus à l'Hôpital alors qu'ils étaient déjà atteints pour la plupart depuis des semaines, et que la précocité du traitement paraît être un élément essentiel de son activité ».

La polymyxine. — L'action de la polymyxine est bactéricide. Ses applications en clinique humaine sont encore réduites. Les avis des auteurs qui l'ont utilisée dans le traitement de la coqueluche sont fort différents.

Swift, sur une série de dix enfants de un mois à deux ans et demi, a obtenu dans tous les cas une amélioration au bout de quarante-huit heures. Des résultats analogues ont

été notés par Schœnbach. Par contre, Kaplan, dans une étude portant sur 84 cas, arrive à des conclusions opposées : échec dans la majorité des cas, quoique les concentrations sanguines obtenues aient largement dépassé les concentrations nécessaires *in vitro* pour inhiber l'*hemophilus pertussis* prélevé sur les malades.

D'autre part, la polymyxine, même sous sa forme la plus pure (polymyxine B), est toxique à dose thérapeutique. Les symptômes les plus fréquents sont l'albuminurie et l'hyperthermie (jusqu'à 40° C.) ; plus rares sont la somnolence, l'irritabilité et l'anorexie.

La chloromycétine. — En 1948, Smith montra l'action bactériostatique *in vitro* de la chloromycétine sur l'*hemophilus pertussis* et l'*h. parapertussis.* Cette action fut confirmée depuis par de nombreux auteurs.

Payne, en Bolivie; Gray, Macrae et Degenhardt, en Angleterre; Scarzella, en Italie, ont obtenu de bons résultats cliniques dans la coqueluche simple.

La chloromycétine présente l'avantage de s'administrer par voie buccale et d'être faiblement toxique.

LE TRAITEMENT DE LA COQUELUCHE DU NOURRISSON PAR L'AURÉOMYCINE

GÉNÉRALITÉS SUR L'AURÉOMYCINE

Découverte par Duggar, en juillet 1948, dans les Laboratoires Lederle, à New-York, l'auréomycine est élaborée par un champignon du sol, le *Streptomyces aureofaciens*.

Elle se présente sous forme de chlorhydrate, poudre cristalline jaune, très soluble dans l'eau distillée, un peu moins dans les solutions chlorurées isotoniques. Ces solutions sont acides (*p*H : 4,5). Abandonnée à la température du laboratoire et exposée à l'air, elle perd très vite son activité. Conservée en flacons scellés ou en capsules, elle peut garder son efficacité pendant plusieurs mois.

I. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

A. — Recherches « in vitro »

Bradford et Day montrent que des concentrations variant de 25 à 50 μ g. d'auréomycine par cm³ de milieu solide sont nécessaires pour inhiler la croissance de l'*hemophilus pertussis*, alors que 0,4 à 1,2 μ g. de streptomycine et 0,5 à 1 μ g. de polymyxine suffisent pour obtenir le même résultat. La nécessité d'une concentration aussi élevée d'auréomycine est expliquée par le fait qu'il faut au moins quarante-huit heures pour que se produise la croissance de l'*h. pertussis*, temps pendant lequel l'auréomycine, insta-

ble à la température du laboratoire, subit une destruction importante, et les auteurs de conclure : « il est probable que cette méthode reflète en réalité une action bactéricide plutôt que bactériostatique ».

En effet, Alexander et ses collaborateurs, tenant compte de la labilité de l'auréomycine, obtiennent un arrêt complet de l'accroissement des bacilles de la coqueluche avec 3 μ g. par cm^3 de milieu pour l'*h. pertussis*, et 5 - - > 10 μ g. pour l'*h. parapertussis*. D'autre part, ces auteurs comparent l'action de l'auréomycine à celle de la streptomycine, de la polymyxine B et de la chloromycétine. La chloromycétine paraît la plus active (1 μ g./cm^3 pour l'*h. pertussis* et 3 μ g./cm^3 pour l'*h. parapertussis)*. La streptomycine, active sur l'*h. pertussis* (3 μ g./cm^3), l'est beaucoup moins vis-à-vis de l'*h. parapertussis* (> 25 μ g./cm^3). La polymyxine B a sensiblement la même action que l'auréomycine (1-5 μ g./cm^3 pour *h. pertussis;* 5 μ g./cm^3 pour *h. parapertussis)*.

L'auréomycine agit donc comme bactériostatique, elle n'est bactéricide qu'à de très fortes concentrations. Elle se montre surtout active sur les bactéries en pleine multiplication, alors qu'elle est à peu près sans action sur celles qui ont atteint leur maturité ou sur les cultures en repos.

L'auréomycine ne paraît pas entraîner, en opposition avec la streptomycine et la polymyxine, de résistance de la part des germes sur lesquels elle a été expérimentée, et l'on n'a pu jusqu'alors isoler de substance inhibitrice (auréomycinase).

Par contre, le sérum sanguin se montre doué, vis-à-vis d'elle, de certaines propriétés empêchantes; pour obtenir une concentration inhibitrice en présence d'un milieu additionné de 50 p. 100 de sérum, il faut multiplier la concentration, active dans un milieu sans sérum, par 50 pour obtenir un même effet.

B. — Recherches « in vivo »

Les recherches *in vivo* ont permis d'établir le pouvoir protecteur de l'auréomycine, chez des animaux d'expérience, vis-à-vis d'inoculations d'*h. pertussis* ou *h. parapertussis*, sa toxicité, son mode d'absorption et son mode d'élimination.

1° *Pouvoir protecteur.* — Bell et ses collaborateurs ont publié d'importants travaux sur le pouvoir protecteur de l'auréomycine vis-à-vis de souris infectées par voie intracérébrale avec l'*h. pertussis*.

Voici leur dernière expérience qui, en somme, résume les autres : le pouvoir pathogène de la culture injectée à toutes les souris est identique (200 LD_{50}). Les facteurs variables sont la quantité d'auréomycine (120, 30, 7,5 mg.), le nombre des injections par vingt-quatre heures (une, deux, quatre), la durée du traitement en jours (deux, quatre, huit) et l'intervalle entre l'infection et le traitement (six heures, quarante-huit heures).

Résultats. — Pour qu'aucune souris infectée avec 200 LD_{50} d'*h. pertussis* ne meure, il faut, quarante-huit heures après l'infection, administrer un minimum de 120 mg. d'auréomycine par kilogramme et par jour, répartis en quatre injections, huit jours durant.

D'autre part, pour protéger 50 % d'un lot de souris, la quantité totale d'auréomycine nécessaire est très différente suivant le mode d'administration employé : elle est décroissante si l'on augmente le nombre de jours de traitement ou le nombre d'injections.

Il ressort de ces travaux que :

a) L'auréomycine, administrée par voie sous-cutanée à des souris, à doses apparemment non toxiques, non seulement retarde, mais encore empêche la mort due à l'injection intracérébrale d'*h. pertussis*.

b) Lorsque le traitement est commencé en temps voulu,

de petites doses d'auréomycine injectées plusieurs fois par jour pendant un temps suffisamment long sont plus efficaces que de fortes doses administrées une fois par jour pendant un temps plus court.

Bradford et Day ont obtenu des résultats sensiblement identiques : des doses journalières de 10 à 100 mg. d'auréomycine par kilogramme protègent les souris, pendant la période de traitement, contre 250 LDM instillées par voie nasale. Ils soulignent l'action bactériostatique plutôt que bactéricide de l'antibiotique par le fait qu'un nombre important de souris meurent dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement.

2° *Toxicité.* — La toxicité de l'auréomycine a été déterminée chez différents animaux de laboratoire (souris, rat, lapin, chien).

L'intoxication aiguë se manifeste par de l'hyperpnée, des tremblements, de l'ataxie, de la paralysie, de la somnolence et, enfin, la mort. L'intoxication subaiguë, par de l'anorexie et de l'amaigrissement. Au point d'injection, se forment des indurations, des collections fluctuantes et de la nécrose.

Mais, pour obtenir de tels phénomènes, des doses importantes, nettement supérieures aux doses thérapeutiques habituelles, sont nécessaires.

En pratique humaine, l'auréomycine se montre peu toxique. Les incidents les plus fréquents sont d'ordre cutané et digestif (érythème, nausées, vomissements, diarrhée, stomatite et chéilite). L'administration parallèle d'hydroxyde d'alumine améliorerait la tolérance digestive.

Selon M. Benhamou, il semble vraisemblable que l'auréomycine, comme tous les antibiotiques qui agissent sur les bacilles Gram négatifs de la flore intestinale, rende difficile la synthèse de certains éléments du complexe vitaminique B et, en particulier, de l'acide folique. Au cours de traitements, prolongés du moins, par l'auréomycine, il serait légitime

de protéger les malades contre une atteinte sanguine possible, et l'acide folique serait le meilleur agent prophylactique.

Enfin, des troubles de la crase sanguine ont été signalés avec hypothrombinémie et tendance aux hémorragies parfois graves. D'où l'utilité de parfois suivre le taux de prothrombine et, surtout, la nécessité d'administrer simultanément une dose quotidienne de vitamine K.

3° *Absorption.* — L'absorption de l'auréomycine est très rapide. A la suite d'une injection intramusculaire unique de cet antibiotique chez le lapin et le chien, sa concentration sanguine maxima est obtenue quinze à soixante minutes plus tard. Administrée *per os,* aux doses usuelles chez l'homme, sa concentration maxima dans le sang apparaît deux heures après.

4° *Elimination.* — L'élimination est, elle aussi, rapide. Dans l'expérience précédente sur le lapin et le chien, on ne trouve plus dans le sérum de quantité appréciable d'auréomycine au delà d'une heure. Elle apparait très vite dans les urines, auxquelles elle donne une coloration jaune-vert. Mais 12 p. 100 en moyenne seulement de la dose totale administrée sont éliminés par le rein.

Ces résultats expérimentaux ne sauraient être directement transposés en clinique humaine, mais ils fournissent des indications sinon indispensables du moins précieuses pour le traitement de la coqueluche.

II. — RECHERCHES CLINIQUES

A. — Mode d'administration et posologie

L'auréomycine, absorbée *per os,* passe aisément dans le milieu intérieur, et les concentrations ainsi réalisées suffisent à inhiber les germes sensibles. Il en résulte que la voie buccale représente le mode courant d'administration.

Pour l'adulte, la capsule masque la grande amertume de

la drogue, mais pour le nourrisson l'on est obligé de recourir à l'absorption de la poudre elle-même. Il est alors nécessaire d'ajouter un excipient édulcorant. Nous la donnons dans un mélange d'eau et de sirop simple. Bell utilise le sirop de cerises douces, d'autres préconisent l'enrobage dans un peu de miel ou de confiture. L'absorption n'en est pas pour cela toujours aisée, le nourrisson refuse volontiers ce produit amer ou en crache une partie, une grande patience est alors nécessaire pour vaincre sa résistance, mais nous n'avons jamais été arrêtés par son refus et n'avons jamais eu recours au tubage par certains alors préconisé. En cas de vomissements entraînant un rejet du médicament, on recommence l'administration aussitôt après s'ils sont rares; on utilise la voie rectale s'ils sont fréquents.

Tenant compte de sa rapidité d'absorption et d'élimination, il y a intérêt à répartir les doses orales toutes les six heures au maximum, pour maintenir une concentration sanguine uniformément élevée.

Les doses usuelles oscillent entre 25 et 100 mg. par kilogramme corporel et par jour, avec minimum de 0,25 g. à 0,50 g. chez le tout jeune nourrisson.

La durée du traitement doit être assez longue, de huit à dix jours en général.

B. — Résultats cliniques dans la littérature

A la lumière de leurs études expérimentales, Bell et ses collaborateurs ont tenté leurs premiers essais cliniques chez vingt enfants âgés d'un mois à six ans. Chez les huit premiers, ils donnent 125 mg. d'auréomycine par kilogramme corporel et par jour durant quatre jours. Par la suite, ils administrent la même quantité totale de drogue en huit jours, soit environ 60 mg. par kilogramme et par jour, en plusieurs prises.

Le traitement se fait à domicile. La durée, la fréquence et l'intensité des quintes sont notées par les mères, dont l'exactitude des renseignements est vérifiée par des infirmières visiteuses.

La durée des quintes est de moins de trente jours chez 85 % des enfants traités par l'auréomycine et chez 21 % des enfants non traités servant de témoins. Pratiquement, dans tous les cas, les auteurs constatent une diminution graduelle de la fréquence et de l'intensité. Les mères de presque tous les enfants traités sont unanimes à reconnaître que la gravité des quintes est promptement modifiée et remarquent particulièrement la précoce disparition de la toux et du vomissement la nuit.

Vu le nombre réduit de leurs observations cliniques, les auteurs se montrent prudents dans l'interprétation des résultats. Cependant, ces essais montrent que les quintes durent moins longtemps chez les enfants traités de bonne heure. Il semble donc que les résultats favorables soient dus à l'auréomycine, et que la précocité du traitement conditionne son efficacité *(cf.* tableau ci-dessous).

DURÉE DES QUINTES CHEZ LES ENFANTS TRAITÉS OU NON

	Intervalle entre le début des quintes et le début du traitement (en jours)	Total des cas	Durée des quintes (en jours)			
			< 20	20-29	30-39	40 +
Cas non traités.		380	25	54	89	212
Cas traités par l'auréomycine.	2 - 10	7	7	0	0	0
	11 - 17	13	0	10	2	1
		20	7	10	2	1

Plus récemment, Chang et ses collaborateurs ont traité vingt-deux nourrissons et enfants plus âgés. Les dix premiers ont reçu 100 mg. d'auréomycine par kilogramme et par jour, en quatre doses, pendant cinq jours. Trois d'entre eux rechutent, les autres reçoivent donc un traitement plus prolongé (dix jours), mais d'intensité moindre (60 mg. par kilogramme et par jour). L'amélioration

commence peu après le début du traitement et continue de façon progressive chez dix-sept des malades jusqu'à guérison complète vers le dix-huitième jour. Les cultures naso-pharyngées deviennent négatives pour l'*h. pertussis* après deux ou trois jours.

Aucun cas mortel ni aucune complication n'ont été signalés. Il n'y eut aucune corrélation entre la formule leucocytaire et le progrès ou la sévérité de la maladie, mais après la deuxième semaine, il y eut une diminution de la lymphocytose.

En Belgique, Legros a obtenu, chez vingt-deux jeunes enfants, des résultats meilleurs par leur constance et leur rapidité avec une dose quotidienne de 0,50 g. d'auréomycine pendant trois jours et de 0,25 g. les cinq jours suivants. Il voit disparaître les quintes dans un délai variant entre un et cinq jours, et n'observe aucune rechute.

En Italie, Scarzella a obtenu également de bons résultats chez neuf enfants âgés de vingt jours à trois ans. Il lui semble que les nourrissons bénéficient plus particulièrement de la thérapeutique.

En France, l'auréomycine paraît avoir été encore peu utilisée dans le traitement de la coqueluche (1).

C. — Observations personnelles

Dès novembre 1949, M. le Professeur Aubertin fit bénéficier de cette nouvelle thérapeutique les petits coquelucheux hospitalisés dans son Service. Seuls les nourrissons ont retenu notre attention dans ce travail. Nous rapportons nos observations classées en trois groupes : les coqueluches simples, les coqueluches avec quintes asphyxiantes et les coqueluches avec complications pulmonaires ou otitiques. Aucun enfant ne présenta de complications nerveuses.

---

(1) Il nous a été impossible de nous procurer un article de Minot et Berte paru en juillet 1950 dans la *Gazette médicale de Picardie*, n° 201, pp. 510-517.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

I. — COQUELUCHES SIMPLES

Observation I

D... (Geneviève), un an. Poids : 6 kg. 300.

Le 15 décembre 1949, coqueluche depuis dix jours. Quintes assez nombreuses (quinze) et très intenses, accompagnées de cyanose importante et de quelques vomissements. Température à 38°. Appétit médiocre. Nombreux ronchus. La radiographie montre nettement la trame pulmonaire péri-hilaire.

Le 16 décembre 1949, cure d'auréomycine : 0,75 g. par jour pendant douze jours.

Résultat. — Le cinquième jour après le début du traitement, quatre quintes, moins fortes, sans cyanose. Le douzième jour, une quinte légère.

Observation II

M... (Bernard), neuf mois.

Le 15 mars 1950, coqueluche depuis trois semaines. Quintes nombreuses (vingt), d'intensité moyenne, sans vomissements. Température normale. Bon appétit. Nombreux ronchus et sous-crépitants diffus. Pinceau sous-hilaire droit à la radiographie. Leucocytose à 17.600, dont 56 p. 100 de lymphocytes.

Le 16 mars 1950, 0,75 g. d'auréomycine pendant huit jours.

Résultat. — Le huitième jour, les quintes sont plus légères, mais presque aussi nombreuses (quinze). Le douzième jour, exeat, persistance de huit à dix quintes.

Observation III

M... (Marie-José), quatre mois. Poids : 5 kg. 700.

Le 22 avril 1950, quintes d'intensité moyenne et peu nombreuses (huit), sans vomissements depuis deux jours. Température normale. Bon appétit. Râles bronchiques diffus. L'enfant présente, d'autre part, un eczéma du cuir chevelu et un érythème fessier.

Le 24 avril 1950, cure d'auréomycine : 0,50 g. pendant douze jours.

Résultat. — Le quatrième jour, atténuation de l'intensité des quintes. Disparition de celles-ci à la fin du traitement. On note une extension des lésions cutanées.

Observation IV

B... (Jacques), un an. Poids : 9 kg. 150.

Le 26 avril 1950, coqueluche datant de quatre ou cinq jours, aux quintes nombreuses (vingt) et intenses avec rejet de glaires. Température sensiblement normale. Bon état général. Quelques râles sous-crépitants diffus.

Le 27 avril 1950, 0,75 g. d'auréomycine pendant onze jours.

Résultat. — Diminution du nombre des quintes le troisième jour, et de leur intensité le huitième. Le dernier jour du traitement, deux quintes légères.

Observation V

L... (Yves), trois mois. Poids : 5 kg. 600.

Le 8 mai 1950, présente depuis cinq jours des quintes très fortes et nombreuses (vingt), suivies de rares vomissements. Etat général médiocre : fatigue, pâleur, anorexie, agitation. Température subnormale. Ronchus. Accentuation marquée de la trame pulmonaire péri-hilaire avec réaction hilaire peu importante. Lymphocytose à 11.300 — 67 p. 100. Cuti-réaction négative.

Traitement le jour même : 0,50 g. d'auréomycine pendant dix jours.

Résultat. — La diminution de la fréquence et de l'intensité

des quintes s'amorce le troisième jour, devient nette le septième jour et se poursuit plus lentement par la suite. L'état général reste médiocre. Radiographie sans changement. Cuti-réaction toujours négative.

Observation VI

S... (Bertrand), un mois et demi, né avant terme, à sept mois et demi, contracte la coqueluche auprès de ses sœurs. Rapidement, s'installe des quintes très fortes et nombreuses (environ vingt - vingt-cinq) avec vomissements. Anorexie marquée. Assez bon état général. Température normale. Le troisième jour, on commence l'auréomycine : 0,50 g. durant six jours. Les quintes disparaissent complètement et définitivement en quarante-huit heures.

Observation VII

P... (Jean-Paul), deux ans.

Le 22 juillet 1950, en convalescence de scarlatine, présente quelques quintes (huit) légères, sans vomissements. Température à 38°. Quelques râles bronchiques. Images floues parahilaires. Lymphocytose à 17.200 - 74 p. 100.

Le 25 juillet 1950, 1 g. d'auréomycine pendant treize jours.

Résultat. — Diminution des quintes le huitième jour. Persistance, après le traitement, de quelques quintes pendant une dizaine de jours.

Observation VIII

L... (Bernadette), cinq mois. Poids : 5 kg. 200.

Le 20 août 1950, hospitalisée pour asthme.

Le 25 août 1950, apparition de quintes de toux qui deviennent rapidement fortes. Fébricule à 37°4. Râles bronchiques diffus.

Le 26 août 1950, 0,75 g. d'auréomycine pendant dix jours.

Amélioration rapide. Rares quintes, très légères, à la fin du traitement.

Observation IX

N... (Solange), treize mois.

Le 15 août 1950, quintes de toux légères et peu fréquentes (environ huit-dix) depuis quinze jours. Température à 38°. Rhinopharyngite, pas de signes physiques pulmonaires.

Traitement : 1 g. d'auréomycine et 300.000 unités de pénicilline pendant huit jours.

Amélioration progressive jusqu'à guérison presque complète, au bout de quinze jours.

Observation X

P... (Marièle), deux ans.

Au cours de son séjour à l'Hôpital pour syndrome intestinal, apparaît une toux sèche qui augmente et se transforme en quintes typiques d'intensité moyenne, le 18 août 1950. Enfant pâle, hypotrophique, d'appétit capricieux. Température instable. Grosse image hilaire et accentuation diffuse de la trame broncho-vasculaire. Cuti-réaction positive. Vitesse de sédimentation normale.

Le 22 août 1950, 1 g. d'auréomycine pendant dix jours.

L'enfant quitte l'Hôpital à la fin du traitement, à peu près guérie de sa coqueluche, mais conserve un état général médiocre.

Observation XI

H... (Jeanine), dix-sept mois.

Le 20 août 1950, hospitalisée depuis deux mois pour primo-infection. L'enfant contracte une coqueluche sérieuse : quintes fortes, de fréquence moyenne (environ quinze), accompagnées de vomissements.

Un traitement à l'auréomycine (1 g. pendant onze jours) mis en œuvre deux jours plus tard, entraîne une amélioration progressive. La guérison complète n'est obtenue qu'après trois semaines.

Observation XII

B... (Christian), quatorze mois. Poids : 10 kilogrammes.

Le 28 septembre 1950, hospitalisé pour otomastoïdite.

Le 20 octobre 1950, présente des quintes rares et légères, sans vomissements. Température normale. Ronchus diffus, râles sous-crépitants aux bases. Ombre para-hilaire droite et accentuation de la trame pulmonaire péri-hilaire. Lymphocytose à 15.600 - 65 p. 100. Contage évident.

Le 21 octobre 1950, 0,75 g. d'auréomycine pendant huit jours. La dernière quinte se produit le cinquième jour.

Observation XIII

V... (Nicole), dix-neuf mois; poids : 8 kg. 650, contracte la coqueluche dans le Service O. R. L. de l'Hôpital.

Le 20 octobre 1950, douze quintes légères, sans vomissements. Température normale. Aucun signe physique pulmonaire. Radiographie sensiblement normale. Lymphocytose à 16.800 - 72 p. 100.

Le 21 octobre 1950, 0,75 g. d'auréomycine pendant onze jours.

Résultat. — Le cinquième jour, les quintes diminuent (six). A la fin du traitement, deux quintes légères.

Observation XIV

L... (Raymonde), dix-huit mois. Poids : 8 kg. 900. Race noire.

Le 20 octobre 1950, depuis deux jours, quintes de toux fréquentes (environ vingt), d'intensité moyenne, suivies de rejet de glaires et de quelques vomissements. Légère fébricule. Appétit conservé. Ronchus diffus. Gros hile pulmonaire avec image en « rideau de pluie » sous-hilaire droite. Lymphocytose à 42.000 - 81 p. 100.

Antécédents collatéraux : deux sœurs ont eu des coqueluches très sévères avec complications pulmonaires.

Le 21 octobre 1950, 0,75 g. d'auréomycine pendant onze jours.

Résultat. — Etat stationnaire les quatre premiers jours. Du cinquième au onzième jour, nouveau palier à huit-douze quintes et un-trois vomissements. A partir du douzième jour, disparition des vomissements et décroissance lente des quintes qui persistent au total plus d'un mois.

Observation XV

M... (Pierre), deux mois. Poids : 4 kg. 530.

Le 27 octobre 1950, début des quintes.

Le 10 novembre 1950, quintes nombreuses (vingt-deux) et fortes avec cyanose et vomissements. Température normale. Appétit conservé. Aucun signe à l'auscultation.

Le 11 novembre 1950, 0,50 g. d'auréomycine pendant neuf jours.

Résultat. — Le quatrième jour, cessation des vomissements, diminution des quintes (dix). Le dixième jour, exeat. Revu à domicile, l'enfant a présenté des quintes pendant huit jours après sa sortie de l'Hôpital.

II. — COQUELUCHES AVEC QUINTES ASPHYXIANTES

Nous rapportons les observations de cinq enfants tous âgés de moins d'un an. Dans un cas particulièrement grave, nous avons associé la streptomycine à l'auréomycine.

Observation XVI

V... (Sylvette), vingt jours. Poids : 3 kg. 600. Allaitement maternel.

Le 16 novembre 1949, présente des quintes asphyxiantes nombreuses (environ vingt), certaines nécessitent la respiration artificielle. Vomissements. Température normale. Anorexie. Ronchus et sibilences diffus, sous-crépitants à la base gauche. Pinceau sous-hilaire droit. Lymphocytose à 24.000 - 73 p. 100.

Traitement : le 16 novembre, 10 cm^3 de sérum de Meyrieux; le 17 novembre, 0,50 g. d'auréomycine et 0,40 g. de streptomycine pendant huit jours.

Résultat. — Le troisième jour, disparition du caractère

asphyxiant des quintes. Le dixième jour, disparition des quintes et des vomissements. Amélioration de l'appétit, reprise de poids plus tardive. Quelques jours après, à l'occasion d'un rhume, réapparition de quintes légères qui disparaissent spontanément.

Observation XVII

F... (Jacqueline), trois mois et demi. Poids : 5 kg. 400. Allaitement artificiel.

Le 24 février 1950, début des quintes.

Le 5 mars 1950, quintes asphyxiantes (douze), rares vomissements. Mauvais état général : pâleur, agitation, anorexie. Température à 37°5. Grosses images hilaires et para-hilaires. Cuti-réaction négative. Lymphocytose à 12.800 - 72 p. 100.

Traitement : 0,75 g. d'auréomycine pendant dix jours. A la fin du traitement, subsistent quelques quintes (cinq-six) d'intensité moyenne. Etat général toujours médiocre. Quelques jours plus tard, une rhino-bronchite paraît être responsable d'une recrudescence des quintes et de leur persistance, au total pendant plus d'un mois.

Observation XVIII

T... (Lionel), un mois. Poids : 3 kg. 800. Allaitement maternel.

Le 3 mars 1950, coqueluche avec quintes banales.

Le 11 mars 1950, nombreuses quintes asphyxiantes (vingt), sans vomissements. Aucun signe physique pulmonaire. Température normale. Bon état général. Radiographie sensiblement normale. Hyperleucocytose à 23.200 avec 31 p. 100 de lymphocytes et 7 p. 100 de monocytes.

Traitement : 0,50 g. d'auréomycine pendant douze jours.

Résultat. — Le quatrième jour, les quintes ne sont plus asphyxiantes; le cinquième jour, elles commencent à diminuer. Le douzième jour, quelques quintes légères qui persistent une semaine. Augmentation de poids de 250 g. en quinze jours.

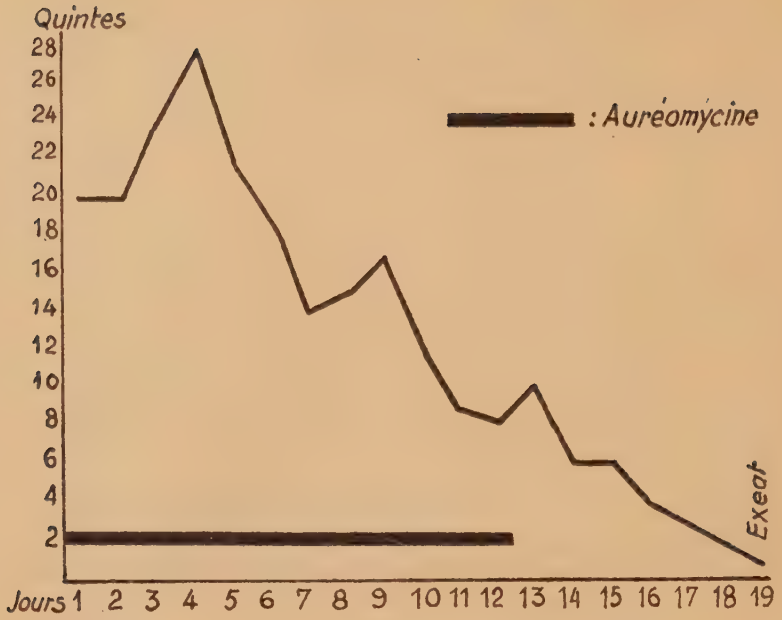

Fig. 3.

Observation XVIII : courbe des quintes.

Observation XIX

V... (Jean), dix mois et demi. Poids : 6 kg. 820.

Le 9 mars 1950, coqueluche à quintes asphyxiantes nombreuses (dix-sept), rares vomissements. Assez bon état général.

Traitement : 0,75 g. d'auréomycine durant huit jours.

Résultat. — Le sixième jour, les quintes ne sont plus asphyxiantes. Le onzième jour, leur nombre a nettement diminué (huit). Persistance de quintes légères pendant encore une dizaine de jours. Au huitième jour du traitement, apparition d'un érythème des régions fessières et cervicales postérieure et latérales.

Observation XX

G... (Oldy), un mois. Poids : 4 kg. 600. Allaitement maternel.

Le 21 avril 1950, coqueluche à quintes banales.

Le 25 avril 1950, quintes asphyxiantes très fréquentes (vingt-huit) suivies de rejet de glaires. Température normale. Etat général satisfaisant. Quelques râles bronchiques diffus.

Traitement : 0,50 g. d'auréomycine pendant douze jours.

Le caractère asphyxiant des quintes est beaucoup moins marqué le troisième jour, mais certaines s'accompagnent d'une cyanose importante pendant quatorze jours. Leur nombre diminue d'une façon notable à partir du quatrième jour, surtout la nuit. Le vingtième jour, exeat; quelques quintes légères.

III. — COQUELUCHES AVEC COMPLICATIONS PULMONAIRES OU OTITIQUES

Observation XXI

P... (Anne-Marie), un mois et demi. Poids : 2 kg. 750. Née avant terme, à sept mois. Allaitement mixte.

Le 10 mars 1950, présente une pneumopathie aiguë avec : hypothermie, dyspnée, polypnée, cyanose, toux, tirage sus-sternal, rejet de mucosités et vomissements. Anorexie. Râles bronchiques dans les deux champs pulmonaires, râles fins aux bases, pas de souffle. La radiographie ne montre qu'une légère accentuation de la trame pulmonaire.

La pénicilline et l'inophylline n'apportent aucune amélioration.

Le 17 mars 1950, apparition de quintes asphyxiantes (onze) intriquées avec une toux presque continuelle.

Traitement : 0,50 g. d'auréomycine pendant dix jours (en suppositoires) associée à la streptomycine : 0,20 g. pendant treize jours.

Résultat. — Amélioration de l'état pulmonaire le cinquième jour. Les quintes asphyxiantes disparaissent à peu près en même temps. La guérison complète est obtenue en une vingtaine de jours, mais l'état général ne s'améliore que lentement.

Vers la fin du traitement, apparaît un érythème fessier qui se généralise par la suite.

Observation XXII

F... (Rose), deux mois. Poids : 3 kg. 800. Allaitement artificiel. Hypotrepsique, convalescente de toxicose.

Le 2 janvier 1950, quintes de fréquence et d'intensité moyennes, éternuements, quelques vomissements.

Le 4 janvier 1950, dyspnée avec polypnée importante. Léger battement des ailes du nez. Pâleur, légère cyanose. Température à 37°5. Anorexie. Signes de condensation du sommet pulmonaire droit : renforcement du cri, bouffées de râles fins à la fin de l'inspiration. Pas entendu de souffle. Accentuation de la trame pulmonaire péri-hilaire. Cuti-réaction négative.

Traitement : 0,50 g. d'auréomycine pendant dix jours.

Résultat. — Le cinquième jour, amélioration de l'état pulmonaire, arrêt des vomissements, diminution des quintes. Le dixième jour, auscultation normale, quelques quintes peu importantes. Bon appétit, reprise de poids.

A la fin du traitement, deux vomissements se sont produits après la prise de l'antibiotique.

Observation XXIII

D... (Catherine), deux mois.

Le 13 avril 1950, présente quelques quintes de toux légères, sans vomissements. Température à 38°. Signes de bronchite.

Le 17 avril 1950, apparition brusque d'un foyer bronchopneumonique. Température à 39°5, pâleur, cyanose, dyspnée, râles crépitants et souffle à la partie supérieure du poumon droit. A la radiographie, deux petites zones opaques dans l'hémithorax droit.

Traitement : 0,50 g. d'auréomycine pendant neuf jours et 400.000 unités de pénicilline pendant huit jours.

La température baisse rapidement, les signes fonctionnels s'amendent progressivement. L'état pulmonaire s'améliore. Le neuvième jour, les quintes sont très courtes et rares.

Après l'arrêt du traitement, recrudescence des signes de bronchite avec état subfébrile qui ne cèdent que très lentement à une nouvelle cure de pénicilline. La cuti-réaction a toujours été négative.

Observation XXIV

S... (Monique), deux ans. Poids : 11 kg. 500.

Le 6 mars 1950, au décours d'une rhinopharyngite et d'une pneumopathie aiguë améliorées par la pénicilline, apparaissent brusquement, la nuit, des quintes typiques moyennes en intensité et en nombre (dix), avec rares vomissements. Température normale. Etat général satisfaisant. Signes diffus de bronchite. Images floues sous-hilaires à la radiographie. Leucocytose à 11.200 avec 63 p. 100 de lymphocytes et 7 p. 100 de monocytes.

Le 8 mars 1950, 0,75 g. d'auréomycine pendant cinq jours, puis 1 g. pendant trois jours.

Vers la fin du traitement, seulement, les quintes deviennent plus légères et moins nombreuses (quatre-cinq). Malgré l'augmentation des doses d'auréomycine pendant trois jours, l'état rhinopharyngé n'est nullement influencé et entraîne une otite bilatérale vingt jours plus tard. Le traitement local et une cure de pénicilline amènent la guérison et, du même coup, cessent les quelques quintes qui, jusque là, avaient persisté.

TABLEAU RÉSUMÉ DE L'ACTION DE L'AURÉOMYCINE SUR LES QUINTES

Numéro de l'observation	Age (en mois)	Poids (en kg.)	Nombre de quintes	Intensité des quintes	Dose quotidienne d'auréomycine (en g.)	Durée du traitement (en jours)	Intervalle entre début des quintes et début du traitement (en jours)	Effet obtenu sur les quintes
1	12	6,300	15	Très fortes	0,75	12	11	Bon
2	9	»	20	Moyennes	0,75	8	> 20	Médiocre
3	4	5,700	≠ 8	Moyennes	0,50	12	4	Bon
4	12	9,150	20	Fortes	0,75	11	≠ 4-5	Bon
5	3	5,600	20	Très fortes	0,50 (+ pénicilline)	10	5	Bon
6	1,5	»	≠ 20-25	Très fortes	0,50	6	2	Très bon
7	24	»	8	Légères	1 »	13	3	Médiocre
8	5	5,200	»	Fortes	0,75	10	1	Bon
9	13	»	≠ 8-10	Légères	1 »	8	15	Moyen
10	24	»	»	Moyennes	1 »	10	4	Bon
11	17	»	≠ 15	Fortes	1 »	11	≠ 2	Moyen
12	14	10 »	3	Légères	0,75	8	1	Bon
13	19	8,650	12	Légères	0,75	11	1	Bon
14	18	8,900	≠ 20	Moyennes	0,75	11	3	Médiocre
15	2	4,530	22	Fortes	0,50	9	16	Bon
16	2/3	3,600	≠ 20	Asphyxiantes	0,50 (+ streptomycine)	8	1	Bon
17	3,5	5,400	12	Asphyxiantes	0,75	10	8	Moyen
18	1	3,800	20	Asphyxiantes	0,50	12	8	Bon
19	10,5	6,820	17	Asphyxiantes	0,75	8	»	Bon
20	1	4,600	28	Asphyxiantes	0,50	12	4	Moyen
21	1,5	2,750	11	Asphyxiantes	0,50 (+ streptomycine)	10	< 1	Bon
22	2	3,800	16	Moyennes	0,50	10	2	Bon
23	2	»	≠ 8-10	Légères	0,50 (+ pénicilline)	9	≠ 4	Bon
24	24	11,500	10	Moyennes	0,75 - 1	8	2	Médiocre

RÉSULTATS DE CETTE THÉRAPEUTIQUE

De novembre 1949 à novembre 1950, nous avons traité vingt-quatre nourrissons atteints de coqueluche, dont douze avant six mois, quatre entre six mois et un an, et huit entre un an et deux ans. Sur huit enfants gravement malades, nous n'en avons perdu aucun.

A. — Le traitement

L'administration de l'auréomycine est faite par voie buccale. Nous mélangeons la drogue avec de l'eau et du sirop de sucre. La dose quotidienne est répartie en cinq ou six prises suivant l'âge des enfants, en général avant les repas. Dans un seul cas, la fréquence des vomissements et l'état du petit malade (observation XXI) nous obligent à utiliser la voie rectale. Nous n'avons pas employé les aérosols.

La quantité d'auréomycine administrée par jour est de 100 à 150 mg. par kilogramme corporel chez les enfants âgés de zéro à un an, et de 70 à 100 mg. chez les enfants âgés d'un à deux ans. Nous n'avons pas utilisé de dose initiale dite de « charge » préconisée par certains auteurs américains. La durée du traitement varie entre six et treize jours.

L'auréomycine est en général bien tolérée. Cependant, en cours de traitement, nous notons des accidents cutanés chez deux enfants : V... (Jean) (observation XIX), un érythème des régions fessières et cervicales postérieure et latérales; P... (Anne-Marie) (observation XXI), un érythème généralisé à point de départ fessier. En fin de traitement, quel-

ques enfants présentent deux ou trois vomissements après la prise de l'antibiotique.

Dans les cas sévères, nous avons associé à l'auréomycinothérapie la thérapeutique symptomatique classique (oxygène, tonicardiaques, gardénal...) et, à trois enfants atteints de coqueluche grave avec quintes asphyxiantes (observation XVI) ou complications pulmonaires (observations XXI et XXIII), nous avons administré en même temps de la streptomycine ou de la pénicilline.

B. — Résultats cliniques

Coqueluches simples. — L'action de l'auréomycine est le plus souvent très nette. Quelques jours après le début du traitement, les quintes, tant par leur fréquence que par leur intensité, diminuent progressivement jusqu'à disparaître au bout d'un certain temps qu'il ne nous est pas toujours possible de préciser, mais variant sensiblement entre dix et trente jours. La gravité de l'affection diminuant progressivement, les dernières quintes, rares et légères, ont un retentissement très faible sur la santé de l'enfant et, de ce fait, sont d'un moindre intérêt pour le clinicien. Dans deux cas, la guérison est obtenue plus rapidement (observations VI et XII).

En tenant compte de la modification de la gravité des quintes et de leur durée approximative, les résultats obtenus peuvent être classés ainsi : un très bon, neuf bons, deux moyens, trois médiocres. Nous n'observons aucune rechute.

Coqueluches avec quintes asphyxiantes. — Dans les quatre cas où l'auréomycine est administrée seule, le caractère asphyxiant des quintes disparaît rapidement, mais celles-ci durent toujours plus de dix-huit jours. L'exeat des enfants nous empêche d'en connaître la durée exacte.

Coqueluches avec complications pulmonaires. — La thérapeutique influence favorablement les quintes et les complications, mais un seul enfant (observation XXII) reçoit uniquement de l'auréomycine. Pour le deuxième, la strep-

tomycine (observation XXI) et, pour le troisième, la pénicilline (observation XXIII) lui sont associées.

Quant à l'enfant qui présente des complications otitiques (observation XXIV), il n'était alors soumis à aucun traitement, mais il est vraisemblable que l'auréomycine, inactive sur la rhinopharyngite, n'aurait eu aucun effet.

L'intervalle entre le début des quintes et le début du traitement est de moins de dix jours dans dix-neuf cas et de plus de dix jours dans quatre cas. Il ne paraît pas influencer l'action de l'auréomycine aussi nettement que le montrent Bell et ses collaborateurs. En effet, le traitement donne un bon résultat chez D... (Geneviève) (observation I) et M... (Pierre) (observation XV), malgré un intervalle de onze et seize jours, et un résultat médiocre chez P... (Jean-Paul) (observation VII) et L.... (Raymonde) (observation XIV), malgré un intervalle de trois jours.

Par contre, l'âge paraît jouer un certain rôle. Chez douze nourrissons âgés de moins de six mois, l'auréomycine donne dix bons résultats et deux moyens, alors que chez les douze autres âgés de six à vingt-quatre mois, nous notons six bons résultats, deux moyens et quatre médiocres.

Les affections secondaires favorisent la persistance des quintes (observation XXIV), augmentent leur fréquence (observation XVII) ou provoquent leur réapparition (observation XVI).

Les vomissements disparaissent le plus souvent dans les quatre ou cinq premiers jours du traitement.

A quelques petits malades, plusieurs examens hématologiques et radiologiques ont été effectués avant et après la cure d'auréomycine. Chez aucun d'eux nous ne relevons, sous l'influence de la thérapeutique, de modification, rapide tout au moins, dans la formule sanguine et les images radiologiques.

En terminant, nous tenons à mettre en valeur un fait important : parmi tous les enfants gravement malades traités uniquement avec l'auréomycine, nous n'avons eu à déplorer aucun décès.

CONCLUSIONS

Des auteurs américains ont démontré expérimentalement, *in vitro* et *in vivo*, l'efficacité de l'action de l'auréomycine sur le bacille de la coqueluche. Des essais cliniques, portant sur un nombre restreint d'enfants, ont, par la suite, confirmé leurs expériences.

Nous avons, pour notre part, traité vingt-quatre nourrissons âgés de zéro à deux ans, atteints de coqueluche plus ou moins grave, avec ou sans complications pulmonaires ou otitiques.

De cette étude, qui fut purement clinique, il nous semble pouvoir conclure que :

— L'auréomycine exerce généralement une action efficace incontestable sur l'évolution normale de la coqueluche simple et de la coqueluche avec quintes asphyxiantes du nourrisson : évolution plus courte et, surtout, diminution plus rapide de la fréquence et de l'intensité des quintes; le caractère asphyxiant de ces dernières et les vomissements disparaissent après quelques jours de traitement.

— L'efficacité de l'action de l'auréomycine n'est pas nécessairement conditionnée par la précocité du traitement tant que ce dernier n'est pas institué plus de quinze jours après le début des quintes.

— L'action de l'auréomycine est plus favorable chez les nourrissons âgés de moins de six mois.

— Le nombre minime des enfants traités et l'association

d'autres antibiotiques (pénicilline ou streptomycine) ne nous permettent pas d'émettre une opinion sur l'effet de l'auréomycine dans les complications pulmonaires.

— L'auréomycine, du fait de son administration *per os* et de sa faible toxicité, est d'un emploi facile pour le traitement à domicile, ce qui permettrait à un certain nombre de petits coquelucheux de bénéficier de la nouvelle thérapeutique en évitant les risques infectieux toujours possibles en cours d'hospitalisation.

— L'auréomycine améliore considérablement le pronostic de la coqueluche chez le nourrisson.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
G. PORTMANN.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 24 Janvier 1951.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDER (H. E.), LEIDY (G.) & REDMAN (W.) (Colombia). — Comparaison de l'action de la streptomycine, de la polymyxine B, de l'auréomycine et de la chloromycétine sur l'*h. pertussis* et l'*h. parapertussis*. *J. Clin. Invest.*, septembre 1949, t. 28, n° 5, pp. 867-880.

AUBERTIN (E.). — Données pratiques concernant l'utilisation de la chloromycétine et de l'auréomycine. *Journal de Médecine de Bordeaux*, octobre 1949, p. 490.

AUBERTIN (E.). — La streptomycine dans les affections non tubeculeuses. *Journal de Médecine de Bordeaux*, mars 1950, p. 160.

BELL (J. A.), PITTMAN (M.) & OLSON (B. J.). — *Pertussis* et auréomycine. Etude expérimentale sur la souris. *Public Health Reports*, 13 mai 1949, t, 64, n° 19, pp. 589-598.

BENHAMOU (Ed.). — La place des nouveaux antibiotiques en thérapeutique clinique. Contre les Gram négatifs, la polymyxine ou aérosporine. *Presse Médicale*, avril 1949, n° 24, pp. 327-332.

BENOIT (M^lle^). — Contribution à l'étude d'un nouvel antibiotique : l'auréomycine. Thèse, Paris, 1949, n° 155.

BRADFORD (W. L.) & DAY (E.). — Action de l'auréomycine, de la polymyxine et de la streptomycine dans la coqueluche expérimentale du rat. *Journ. of Pediatrics*, 3 septembre 1949, t. 35, pp. 330-334.

CATHALA (J.) & BASTIN (R.). — Coqueluche et streptomycine. *Presse Médicale*, 21 février 1948.

CHANG (S. M.), WELLS (E. B.), PLACE (E. H.) & FINLAND (M.) (Boston). — Traitement de la coqueluche par l'auréomycine. *Journ. Pediatr.*, avril 1950, t. 36, n° 4, pp. 443-449.

Chassagne (P.). — Au sujet de la prophylaxie et du traitement de la coqueluche. *Semaine des Hôpitaux de Paris,* janvier 1950, n° 1.

Cumia (M^lle^). — Action de la streptomycine dans le traitement de la coqueluche chez le nourrisson. Thèse, Bordeaux, juillet 1949, n° 93.

Degenhardt (D. P.). — Traitement de la coqueluche par la chloromycétine. *The Lancet,* 24 septembre 1949, t. 257, n° 6.578, pp. 579-580.

Gennes (L. de) & Bricaire (H.). — L'auréomycine. *Presse Médicale,* avril 1949, n° 24, pp. 325-327.

Gordon & Almaden. — Coqueluche et streptomycine. *Journ. of Pediatr.,* 1949, t. 34, p. 273; in *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 2 janvier 1950, n° 1.

Gray (J. D.) & Mc. Gill (M.). — Observations sur la chloromycétine. *The Lancet,* 28 janvier 1950, n° 6.596, pp. 150-156.

Guillemin. — Deux nouveaux antibiotiques : l'auréomycine et la chloromycétine. *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 6 janvier 1949, n° 2, pp. 81-83; 2 février 1949, n° 9, pp. 391-392.

Kaplan (S.), Fischer (A. E.), Kohn (J. L.) & Willard-Parker (H.) (New-York). — Traitement de la coqueluche par la polymyxine B. *Journ. of Pediatr.,* juillet 1949, n° 1, pp. 49-57.

Legros (J.) (Liège). — Le traitement de la coqueluche par l'auréomycine. Comm. à la Soc. de Pédiatrie, séance du 21 mars 1950; in *Presse Médicale,* 22 avril 1950.

Lust. — Coqueluche et streptomycine. *Bruxelles Médical,* 1948, n° 17, p. 868; in *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 2 janvier 1950, n° 1.

Macrae (J.). — Chloromycétine et coqueluche. *The Lancet,* 4 mars 1950, n° 6.601.

Monnet (P.). — L'auréomycine. *Pédiatrie,* 1950, n° 5.

Mouriquand (G.). — Coqueluche et streptomycine. *Presse Médicale,* 21 février 1948.

Payne (E. H.), Lévy (M.), Zamora (G. M.), Vilarroel (M. S.) & Canelas (E. Z.). — Traitement de la coqueluche par la chloromycétine. *J. A. M. A.,* 31 décembre 1949, t. 141, n° 18, pp. 1298-1299.

RAVINA. — Encéphalite coquelucheuse et streptomycine. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, séance du 8 avril 1949; in *Presse Médicale*, 23 avril 1949.

SCARZELLA (M.). — Traitement de la coqueluche par l'auréomycine et la chloromycétine. *Minerva Medica*, 27 janvier 1950; in *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 10 août 1950.

SCHWABACHER (H.), WILKINSON (R. H.) & KARRAN (C. W.). — Traitement de la coqueluche par la streptomycine. *The Lancet*, 19 janvier 1949, t. 256, n° 6.544, pp. 171-208.

SÉDAILLAN (P.), MOINECOURT (J.), VIALTEL (M.) & CARRON (R.). — Traitement de la coqueluche par la streptomycine. *Pédiatrie*, 1949, n° 2, pp. 119-126.

SMITH (R. M.), JOSLYN (D. A.), GRUHZIT (O. M.), Mc. LEAN (I. W.), PENNER (M. A.) & EHRLICH (J.). — Chloromycétine : étude biologique. *Journ. of Bacter.*, mars 1948, t. 55, n° 3, p. 426; in *J. A. M. A.*, 31 décembre 1949, t. 141, pp. 1298-1299.

SWIFT (P. N.). — Traitement de la coqueluche par l'aérosporine. *The Lancet*, 1948, t. 254, pp. 133-135.

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, place de la Victoire, 3.